



SGLT2阻害薬による肝臓-脳-脂肪の神経回路を介した体重低下作用のメカニズムの解明

| | |
|--------|---|
| 著者 | 沢田 義一 |
| 発行年 | 2018 |
| 学位授与大学 | 筑波大学 (University of Tsukuba) |
| 学位授与年度 | 2017 |
| 報告番号 | 12102甲第8701号 |
| URL | http://hdl.handle.net/2241/00152601 |

| | |
|-------------|---|
| 氏 名 | 沢田 義一 |
| 学 位 の 種 類 | 博士（医学） |
| 学 位 記 番 号 | 博甲第 8701 号 |
| 学位授与年月 | 平成 30年 3月 23日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 |
| 審 査 研 究 科 | 人間総合科学研究科 |
| 学 位 論 文 題 目 | SGLT2 阻害薬による肝臓・脳・脂肪の神経回路を介した体重低下作用のメカニズムの解明 |
| 主 査 | 筑波大学教授 博士（医学） 竹越 一博 |
| 副 査 | 筑波大学准教授 博士（医学） 齋藤 知栄 |
| 副 査 | 筑波大学准教授 医学博士 竹内 薫 |
| 副 査 | 筑波大学講師 博士（医学） 村越 伸行 |

論文の内容の要旨

沢田義一氏の博士学位論文は、2 型糖尿病治療薬として広く用いられている SGLT2 阻害薬トログリフロジン(tofogliflozin, TOFO)の体重低下及び脂肪量抑制作用が肝臓・脳・脂肪の神経回路を介した作用であることについて検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）

著者はまず肝臓・脳・脂肪の神経回路を介した脂肪分解作用について先行研究を概観し、マウスを用いた 2 つの研究結果に着目した。1 つ目は、絶食時には肝グリコーゲン量の低下をトリガーとして神経回路を介した脂肪分解が亢進するという報告、2 つ目は、TOFO には体重および脂肪量の有意な低下作用があるとともに、肝グリコーゲン量の有意な低下作用も認められているという報告である。これら 2 つの研究結果を踏まえ、本論文では、TOFO の脂肪分解作用には肝グリコーゲン量の低下をトリガーとする肝臓・脳・脂肪の神経回路を介した作用が関与していることを明らかにすることを目的として実験を行っている。TOFO による抗肥満作用については既に臨床試験及び動物実験において多くの報告がなされているものの、その詳しいメカニズムについては明らかとなっていないため、先鋭的な興味深い研究内容であると言える。

（方法）

著者は High fat diet(HFD)を負荷した Diet induced obesity (DIO)マウスに迷走神経肝枝切除(hepatic vatomomy, HVx)を行い、神経切除モデルを作製している。そして、術後の回復期間として 2 週間もうけた後、HFD または HFD+TOFO (0.015%)負荷を 3 週間行った。剖検は 8 時間絶食の条件で行い、血液、肝臓、精巢上体白色脂肪を採取している。

（結果）

著者は TOFO 投与により体重及び脂肪量の増加が抑制されたのに対し、HVx 群ではその TOFO の作用が有意に減弱したことを示した。また、除脂肪量には大きな変化はなかったことから、体重の低下は主に脂肪量の低下によるものであるとしている。肝グリコーゲン量については TOFO 投与により sham 群および HVx 群ともに有意な低下が見られたことを明らかにしている。そのときの血中パラメータおよび肝臓での代謝に関わるいくつかの遺伝子発現については、HVx による影響は見られなかった。さらに脂肪組織のタンパク質を用いた抗 PKA-substrate 抗体によるウェスタンブロットを行ったところ、TOFO 投与により亢進した PKA のターゲットタンパク質のリン酸化が HVx 群では減弱していたことを明らかにしている。

(考察)

著者は TOFO 投与により肝グリコーゲン量は sham 及び HVx 群のどちらも低下していたことから、TOFO の脂肪量抑制作用には肝グリコーゲン量低下をトリガーとした肝臓・脳・脂肪の神経回路を介したメカニズムの関与が示されたと説明している。さらに、脂肪組織における PKA のターゲットタンパク質のリン酸化が TOFO 投与により亢進したのに対し、HVx 群ではその亢進が減弱していたことから、PKA パスウェイを介した脂肪分解が抑制されたと考察している。また、TOFO による脂肪量低下は、Sham 群に比較すると低下作用は弱いものの HVx 群でも認められることから、神経系以外の脂肪量制御メカニズムとして内分泌系を介する作用などが考えられると推察している。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は 2 型糖尿病治療薬として臨床において広く用いられている SGLT2 阻害薬トホグリフロジン (tofogliflozin, TOFO) の体重低下及び脂肪量抑制作用の作用機序を明らかにした研究である。SGLT2 阻害薬の作用機序にはいまだ不明な点も多い。本研究により、TOFO の体重低下及び脂肪量抑制作用の少なくともその一部が、肝臓・脳・脂肪の神経回路を介した作用であることが初めて明らかにされた。以上より先進的な研究として高く評価できる。今後、本研究結果を進展させることにより、SGLT2 阻害薬の使い分けや創薬等の多様な応用・発点が期待される。

平成 29 年 12 月 22 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。